

중심-측두엽 극파를 보이는 양성 소아 간질 환자에서 항경련제 투여의 유효성

고려대학교 의과대학 소아과학교실

오미혜 · 김수영 · 서원희 · 피대훈 · 최병민 · 은백린

Efficacy of Antiepileptic Drug on the Benign Childhood Epilepsy with Centro-Temporal Spikes

Mee Hye Oh, M.D., Soo Young Kim, M.D., Won Hee Seo, M.D.
Dae Hun Pee, M.D., Byung Min Choi, M.D. and Baik-Lin Eun, M.D.

Department of Pediatrics, College of Medicine, Korea University, Seoul, Korea

Purpose : Benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes(BECT) is characterized by an excellent prognosis. Therefore, the necessity for the use of antiepileptic drugs is controversial. The object of this study is to know about the long-term follow-up of BECT, comparing daily treatment with antiepileptic drug(AED) versus no medication.

Methods : We retrospectively studied 56 cases of BECTs, examined at Pediatric Neurology Clinic, Korea University Medical Center as reference study time, August 2002. Thirty-eight patients didn't have medication(group I), while eighteen patients received one or two AED(group II). We evaluated demographics, clinical manifestations at diagnosis, EEG findings and clinical courses in groups I & II.

Results : There was no significant differences of sex, age, seizure frequency, seizure type, seizure onset time, family history and EEG findings between group I & II. The reasons to start AED were : parents' anxiety(three cases), frequent seizure(12 cases) and daytime seizure(three cases). There was no evolution of status epilepticus and no difficulty in school performance.

Conclusion : AED treatment was of no advantage and long-term prognosis was good regardless of treatment strategy. So it is advisable not to choose AED as the first line of therapy, provided that the patient himself/herself or the family understands the benign nature of BECT. (J Korean Pediatr Soc 2003;46:893-897)

Key Words : Antiepileptic drug, Benign childhood epilepsy with centro-temporal spikes

서 론

간질의 국제 분류(International League Against Epilepsy, ILEA)¹⁾상 공식 명칭인 benign childhood epilepsy of centro-temporal spikes(BECT)는 소아기의 부분간질 중에서 가장 발생 빈도가 높은 질환으로 뇌파 소견상 중심부, 중심-측두부 초점의 간질성 극파를 특징으로 하는 간질의 한 형태로 benign rolandic epilepsy, benign focal epilepsy of childhood, benign centrotemporal epilepsy of childhood, benign epilepsy of childhood of rolandic foci, sylvian seizure, lingual syndrome

등의 다양한 이름으로 불리워지고 있으나 일반적으로 양성 롤란드 간질이란 이름이 가장 널리 쓰이고 있다.

뇌파 검사상 특징적인 중심-측두엽 극파를 보이는 양성 소아 간질은 소아 간질의 6-16%를 차지하며 3-13세 사이의 발달장애가 없는 소아에서 발병하며 대부분의 항경련제에 좋은 반응을 보이고 예후는 매우 양호해 특별한 치료를 하지 않더라도 16세 경에는 자연 소실된다²⁻⁴⁾. 소아기의 가장 흔한 부분간질로서 많은 연구가 시행되고 있으며 특히 환아들에게 항경련제를 투여하는 것에 대해 효과 및 효율성에 대한 관심이 높고 이에 대한 연구가 시행되었으나 상이한 결과가 많이 보고되고 있다.

이에 본 연구는 항경련제를 투여받지 않은 군과 항경련제를 투여한 군에서 장기적인 약물 효과 및 치료의 효율성에 관해 비교 조사하였다.

접수 : 2003년 5월 22일, 승인 : 2003년 7월 2일

책임저자 : 은백린, 고려의대 안산병원 소아과

Tel : 031)412-5972 Fax : 031)405-8591

E-mail : bleun@chol.com

대상 및 방법

2002년 8월을 연구 기준 시점으로 고대의료원 소아신경 클리닉에서 임상 증상 및 뇌파 검사상 중심-측두엽 극파를 보이는 양성 소아 간질로 진단된 환자 56명을 대상으로 하였다. 진단 기준은 첫째 정신 지체 증상을 보이지 않고, 둘째 경련의 병력이 있으며, 셋째 뇌파 검사상 특징적인 중심-측두엽 극파나 예파를 보인 경우로 하였으며 대상 환아들을 항경련제 투여군과 항경련제 비투여군으로 분류한 후 의무 기록지 분석을 통한 후향적 조사로 두 군간의 진단시 임상 증상, 뇌파 검사 소견, 항경련제 투여의 기준, 임상 양상의 진행 등을 확인하였다. 뇌파는 Twin 2.5(Grass-Telefactor, West Warwick, USA)로 수면박탈 뇌파검사로 최소 20분 이상을 시행하였으며, 검사 당일 수면제는 사용하지 않았다. 경련의 임상 양상은 보호자의 진술에 의한 의무기록에 의하여 분석하였다. 항경련제의 치료는 18명에서 평균 23.4±16.9개월 동안 시행하였으며 단일요법을 원칙으로 하였다.

통계 분석은 SigmaStat version 2.03을 이용하여 student's t-test, Mann-Whitney rank sum test 그리고 Fisher's exact test 등을 시행하였다.

결 과

1. 성별, 평균 연령, 추적 관찰 기간, 항경련제 투여 기간 및 가족력

조사 대상 56명의 남녀비는 1.9:1로 남자가 37명, 여자가 19명으로 남자가 약 두 배 정도 많았다. 항경련제 치료를 받지 않은군(이하 I군으로 약함)과 항경련제 치료를 받은 군(이하 II군으로 약함)은 각각 38명과 18명으로 2.1:1의 비율을 보였으며, 남녀 분포는 I군의 경우 남자가 27명, 여자가 11명, II군의 경우 남자가 10명, 여자가 8명이었다. 평균 연령은 I군이 8.9세, II군이 9.7세로 II군이 조금 많았으며 추적 관찰 기간은 I군이 27.0개월, II군이 27.3개월로 거의 차이가 없었으며 항경련제 투여 기간은 2개월에서 65개월로 평균 23.4개월이었다. 간질의 가족력은 I군에서는 5명이 양성, 33명은 가족력이 없었으며, II군에서는 18명 모두에서 가족력이 없었다. 즉, I군과 II군에서 성별, 평균 연령, 추적 관찰 기간, 항경련제 투여 기간 및 가족력에서 약간의 차이를 보이기는 했으나 통계학적으로 유의한 차이는 없었다(Table 1).

2. 임상 양상

1) 경련의 유형 및 양상

대상 환자의 병력상 전신 발작을 보인 예는 29명(51.8%)이었으며, 복합 부분 발작 25명(44.6%), 단순 부분 발작 2명(3.6%) 순이었다. 항경련제 치료에 따른 분류로는 I군의 경우 전신 발

작이 17명(44.7%), 복합 부분 발작 19명(50.0%), 단순 부분 발작 2명(5.3%)이었으며, II군의 경우는 전신 발작이 12명(66.7%), 복합 부분 발작 6명(33.3%), 단순 부분 발작은 없었다(Fig. 1).

경련의 시작 시기는 I군이 6.7세, II군이 6.3세로 비슷하였으며, 최초 경련으로부터 진단까지의 소요 시간은 I군이 8.4개월, II군이 9.1개월이었다. 처음 경련과 두 번째 경련까지의 시간은 I군이 4.5개월, II군이 4.7개월이었고, 경련의 횟수는 I군이 0.16회/개월, II군이 0.19회/개월였으며, 위에 열거한 발작 양상에 따른 I군과 II군의 유의한 차이는 없었다(Table 2). 발작 시간에 따른 양상으로 전체 대상 환자 중 주간 발작은 11명(19.6%), 야간 발작은 45명(80.4%)이었으며, 항경련제 치료에 따른 발작유형으로 I군에

Table 1. Demographics and Family History of Subjects

	No AED	AED	P
Male : Female	27 : 11	10 : 8	N.S.
Age(yr)	8.9±2.6	9.7±2.7	N.S.
F/U duration(mo)	27.0±22.0	27.3±18.7	N.S.
AED duration(mo)		23.3±16.9	
Family history			
Negative	33	18	N.S.
Positive	5	0	N.S.

F/U : follow up, AED : antiepileptic drug, N.S. : not significant

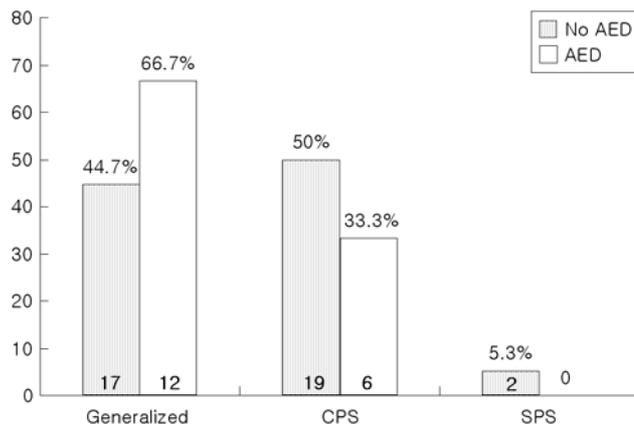


Fig. 1. Seizure according to treatment with antiepileptic drug shows predominance of generalized type. CPS : complex partial seizure, SPS : simple partial seizure, AED : antiepileptic drug.

Table 2. Clinical Characteristics of Subjects

	No AED	AED	P
Sz onset(yr)	6.7±2.0	6.3±2.3	N.S.
Dur from Sz-Dx(mo)	8.4±20.4	9.1±13.9	N.S.
Dur from 1st-2nd Sz(mo)	4.5±3.1	4.7±3.7	N.S.
Sz frequency(times/mo)	0.2±0.0	0.2±0.1	N.S.

Sz : seizure, Dur : duration, AED : antiepileptic drug, N.S. : not significant

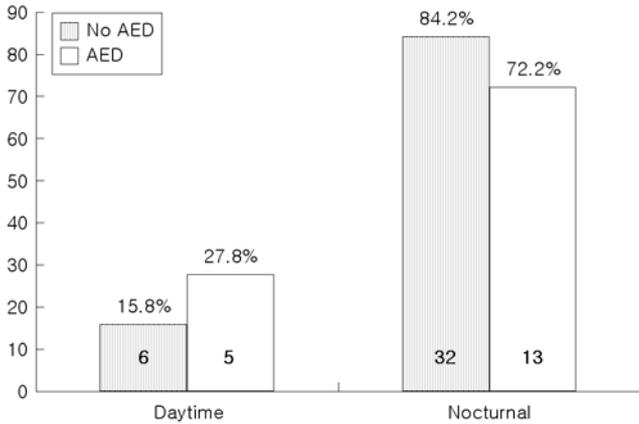


Fig. 2. On seizure onset time, there is no difference regardless of antiepileptic drug. AED: antiepileptic drug.

서는 주간 발작이 6명(15.8%), 야간 발작이 32명(84.2%)이며, II군에서는 주간 발작이 5명(27.8%)이고 야간 발작이 13명(72.2%)으로 두 군 모두에서 야간 발작이 훨씬 많았으며 발작 시간에 따른 두 군간의 의미있는 차이는 없었다(Fig. 2).

2) 뇌파 소견

뇌파 검사상 중심 측두엽 간질파가 나타나는 시기는 수면시에만 나타나는 경우가 33명(58.9%), 각성시에만 나타나는 경우는 6명(10.7%)였으며 수면-각성시 모두에서 나타나는 경우는 17명(30.3%)였다. 항경련제 사용에 따른 분류로는 I군에서는 수면시에만 나타나는 경우는 23명(60.5%), 각성시에만 나타나는 경우는 6명(15.8%), 수면-각성시 모두 나타나는 경우는 9명(23.7%)이었으며, II군에서는 수면시만 나타나는 경우가 10명(55.6%), 각성시에만 나타난 경우는 없었고, 수면-각성시 모두에서 나타나는 경우는 8명(44.4%)이었다(Fig. 3). 중심측두엽 극파의 발생 위치는 한쪽 반구에 국한된 경우가 31례(55.3%)이며 이중 우측 14례, 좌측 17례이고, 양측 대뇌 반구 모두에서 발생한 경우는 25례(44.6%)였다. 항경련제 치료에 따라서는 I군에서는 한쪽 반구에 국한된 경우가 24례(63.2%)이며 우측 12례, 좌측 12례로 동일하였고, 양측 대뇌 반구 모두에서 발생한 경우는 14례(36.8%)였다. II군의 경우는 한쪽 반구에 국한된 경우가 7례(38.9%)로 우측 2례, 좌측 5례였으며, 양측 대뇌 반구 모두에서 발생한 경우는 11례(61.1%)였다(Fig. 4).

3. 항경련제

사용한 항경련제는 oxcarbamazepine이 16례(88.0%)였고, valproic acid를 사용한 경우는 1례(5.6%), oxcarbamazepine과 valproic acid를 함께 사용한 경우는 1례(5.6%)로 추적 관찰 기간 도중 경련조절이 안되는 경우는 없었다. 항경련제를 사용하게 된 동기는 빈번한 발작이 12례(66.6%), 주간 발작 3례(16.7%)이고 부모의 걱정으로 시작하게 된 경우가 3례(16.7%)였다. 항경련제를 사용한 군과 사용하지 않은 군 모두에서 학교 생활에 지장을 주는 경우나 경련이 지속적 간질 발작증으로 발전한 경우

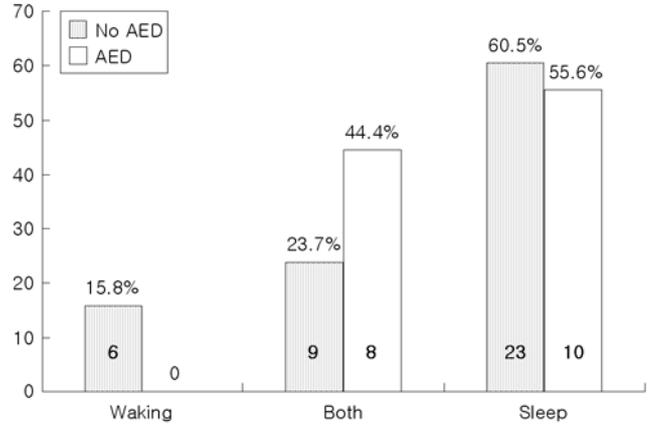


Fig. 3. On electroencephalogram, epileptiform discharges show predominantly in sleeping state on both group.

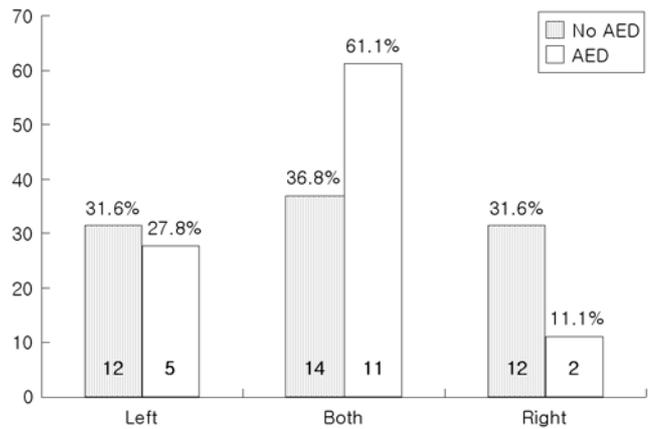


Fig. 4. On electroencephalogram, many of centro-temporal spikes are evoked from both hemisphere, especially in antiepileptic drug treatment group.

는 없었다.

고 찰

소아기에 발생하는 부분 발작 중에서 양성 간질로 분류되는 질환은 중심측두엽 극파를 보이는 양성 소아간질(benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes, BECT, benign partial epilepsy with centrotemporal spikes, BPEC, benign Rolandic epilepsy, BRE)과 후두엽 극파를 보이는 소아간질(benign childhood epilepsy with occipital paroxysm, BEOP)이 있으나 빈도상 BECT가 가장 흔한 것으로 알려져 있다¹⁾.

BECT의 발생기전에 대해서는 아직 명확한 해답은 없으나 약 40% 정도에서 환자의 사춘 이내에 열성 경련, 부분발작이나 전신발작을 보이며, 발작은 없더라도 뇌파상 극파를 보이는 경우가 5.8-34% 정도로 알려져 있어 유전적 성향을 고려해 볼 수 있는데⁵⁾, 실제로 Bray와 Wiser⁶⁾는 처음으로 유전적 요인을 거론하

여 상염색체 우성 유전자가 나이에 따른 투과도를 가지고 중심 측두엽의 극파를 조절한다고 보고하였으며, Neubauer 등⁷⁾은 linkage 분석으로 chromosome 15q14와 관련을 주장하였고, Mount 등⁸⁾은 양이온-염소 공동이동물질의 유전자(KCC4)가 이 위치에 있다는 보고를 하였다.

BECT가 일견 특징적이고 분명한 임상소견과 뇌파소견을 보이며 치료가 없어도 사춘기 이후에는 완쾌되는 듯이 보이지만 실제 환자에게 진단을 적용하기 어려운 경우도 있으며 주간 발작, 비명과 같은 경련의 형태 및 Todd 마비 등과 같은 비전형적 증상을 보이는 예도 10-50%까지 있고⁹⁻¹¹⁾, 18세 이후도 경련이 소실되지 않고 지속되며^{12, 13)}, 항경련제 치료에 반응하지 않고 빈번한 경련발작과 간질 지속성 발작과 같은 심한 경련을 일으키는 경우도 있다^{14, 15)}. 그러나 아직 이와 같은 반복적인 경련 발작의 예측을 위한 위험인자에 대해서는 아직 충분히 연구되어 있지 않으나 Beussart와 Faou¹²⁾는 경련은 발생연령이 6-9세이며 전신 경련발작의 경우 가장 좋은 예후를 보이며, Loiseau 등¹⁶⁾은 경련발작의 시작 연령이 어릴수록 더 오랜 기간 동안 경련 발작이 반복된다고 보고하였다. 또한 BECT 환아들은 간질발작 이외는 지능장애 및 학습장애는 생기지 않는다고 알려져 있고 본 연구에서도 학습장애를 보인 경우는 한 예도 없었으나, 최근 신경심리학 검사 특히 언어영역에 대한 검사에서 적지 않은 경우에 언어발달 지연이나 학습장애를 가지는 경우도 있는 것으로 보고되고 있다¹⁷⁻²¹⁾.

BECT의 특징적인 뇌파소견은 고진폭, 이상성(diphasic)으로 극파 또는 극서파가 일측성 혹은 양측성으로 중심측두엽에서 발생하고, 주로 수면기에 활성화되며 배경파는 정상이다. 뇌파소견상 BECT가 양성 간질임을 시사하는 소견으로는 수평 이중극(horizontal dipole), 특징적인 Rolandic 극파의 소견, 정상 배경파 등을 들 수 있다²²⁾. 중심측두엽 극파는 BECT의 특징적인 소견이기는 하나 BECT 이외에도 Rett 증후군, fragile X 증후군, Rolandic 혹은 sylvian 열 근처의 뇌종양이나 대뇌피질 발달기형 등에서도 나타날 수 있으므로 감별을 요한다. Rett 증후군 및 fragile X 증후군의 경우 동반된 다른 임상증상으로 구분이 가능하고, 뇌종양이나 발달기형의 경우는 MRI 등의 영상 진단이 도움이 되며 항경련제에 반응하지 않는 경우 더욱 의심해 볼 수 있다.

BECT에서 항경련제 치료의 필요성에 대해서 아직 논란이 많으나 대부분의 경우 본 연구의 결과와 마찬가지로 치료 유무에 관계없이 비슷한 예후를 보여 주었으며, 일부 보고^{23, 24)}에서는 항경련제 사용 이후 오히려 발작 빈도가 증가하는 소견을 보이기도 하였으나 이러한 경련의 악화가 반드시 항경련제의 사용 때문이었는지, 아니면 질병의 경과상의 문제였는지는 구분하기 어렵다고 지적하였다.

결론적으로 중심-측두엽 극파를 보이는 양성 소아 간질 환아들은 항경련제의 투여 여부와 무관하게 양성 예후를 보이며 경련 지속 기간에도 뇌 손상이나 신체 상해를 입을 만한 합병증을

나타내지 않으므로 이 질환에 대한 본인 혹은 보호자의 충분한 이해가 선행된다면 항경련제를 1차 치료로 선택하지 않아도 무난하다고 여겨진다.

요 약

목적 : 중심-측두엽 극파를 보이는 양성 소아 간질은 소아 간질의 6-16%를 차지하며 2-13세 사이에 발병하나 사춘기 이후에는 자연 소실된다. 이들 환아들에게 항경련제를 투여하는 것에 대해 효과 및 효율성에서 상이한 결과가 많이 보고되고 있다. 이에 본 연구는 항경련제를 투여한 군과 항경련제를 투여 받지 않은 군에서 그 약물 효과 및 효율성에 관해 조사하였다.

방법 : 고대의료원 소아신경클리닉에서 임상 증상 및 뇌파 검사상 중심-측두엽 극파를 보이는 양성 소아 간질로 진단된 환아 56명을 대상으로 하였다. 대상 환아들을 항경련제 투여군과 항경련제 비투여군으로 분류한 후 의무기록지 분석을 통한 후향적 조사로 두 군간의 인구역동학, 항경련제 투여의 기준, 임상 양상 등을 확인하였다.

결과 : 양 군간 성별, 지역별, 연령별 차이는 없었다. 첫 경련이 시작된 연령, 경련의 주, 야간 비율, 경련 지속 시간 등에 있어서도 양 군간 차이는 보이지 않았다. 항경련제 투여군이 항경련제 비투여군에 비해 경련의 빈도가 줄었으나($P < 0.05$) 항경련제 비투여군과 투여군간의 장기적 예후 차이는 볼 수 없었다.

결론 : 중심-측두엽 극파를 보이는 양성 소아 간질 환아들은 항경련제의 투여 여부와 무관하게 양성 예후를 보이며 경련 지속 기간에도 뇌 손상이나 신체 상해를 입을 만한 합병증을 나타내지 않으므로 이 질환에 대한 본인 혹은 보호자의 충분한 이해가 선행된다면 항경련제를 1차 치료로 선택하지 않아도 무난하다고 여겨진다.

참 고 문 헌

- 1) Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for classification of epilepsy and epileptic syndromes. *Epilepsia* 1989;30: 389-99.
- 2) Lerman P. Benign partial epilepsy with centrotemporal spikes. In *Epileptic syndromes in infancy, childhood, and adolescences*, 2nd ed. Roger J, Bureau M, Dravet C, Dreifuss FE, Perrin A, Wolf P, editors. London: John Libbey. 1992:180-200.
- 3) Camfield P, Camfield C. Epileptic syndromes in childhood: Clinical features, outcomes, and treatment. *Epilepsia* 2002; 43:27-32.
- 4) 김승국, 차성호, 정사준, 안창일. Benign Rolandic epilepsy에 대한 임상적 고찰. *소아과* 1989;32:62-9.
- 5) Degen R, Degen HE. Some genetic aspects of rolandic epilepsy: waking and sleep EEGs in sibilings. *Epilepsia* 1990; 31:795-801.

- 6) Bray PF, Wisner WC. Evidence for a genetic aetiology of temporal central abnormalities in focal epilepsy. *N Engl J Med* 1964;271:926-33.
- 7) Neubauer BA, Fiedler B, Himmelein B, Kampfer F, Lassker U, Schwabe G, et al. Centrottemporal spikes in families with rolandic epilepsy: linkage to chromosome 15q14. *Neurology* 1998;51:1608-12.
- 8) Mount DB, Mercado A, Song L, Xu J, George AL Jr, Delpire E, et al. Cloning and characterization of KCC3 and KCC4, new members of cation-chloride cotransporter gene family. *J Biol Chem* 1999;274:16355-62.
- 9) Bouma PAD, Bovenkerk AC, Westendorp RGJ, Brouwer OF. The course of benign partial epilepsy of childhood with centrottemporal spikes: a meta-analysis. *Neurology* 1997;48:430-7.
- 10) Fejerman N, Caraballo R, Tenenbaum S. Atypical evolutions of benign localization-related epilepsies in children: are they predictable? *Epilepsia* 2000;4:380-90.
- 11) Wirrel EC, Camfield PR, Gordon KE, Dooley JM, Camfield CS. Benign rolandic epilepsy: atypical features are very common. *J Child Neurol* 1995;10:455-8.
- 12) Beaussart M, Faou R. Evolution of epilepsy with rolandic paroxysmal foci: A study of 324 cases. *Epilepsia* 1978;19:337-42.
- 13) Aicardi J. Benign rolandic epilepsy. *Int Pediatr* 1987;2:176-81.
- 14) Blom S, Heijbel J. Benign epilepsy of children with centrottemporal EEG foci: a follow up study in adulthood of patients initially studied as children. *Epilepsia* 1982;23:629-31.
- 15) Fejerman N, Di Blasi AM. Status epilepticus of benign partial epilepsies in childhood: report of two cases. *Epilepsia* 1987;28:351-5.
- 16) Loiseau P, Duche B, Cordova S, Dartigues JF, Cohadon S. Prognosis of benign childhood epilepsy with centrottemporal spikes: a follow up study of 168 patients. *Epilepsia* 1988;29:229-35.
- 17) Yung AW, Park YD, Cohen MJ, Garrison TN. Cognitive and behavioral problems in children with centrottemporal spikes. *Pediatr Neurol* 2000;23:391-5.
- 18) Deonna T, Zesiger P, Davidoff V, Maeder M, Mayor C, Roulet E. Benign partial epilepsy of childhood: a longitudinal neuropsychological and EEG study of cognitive function. *Dev Med Child Neurol* 2000;42:595-603.
- 19) Gunduz E, Demirbilek V, Kormaz B. Benign rolandic epilepsy: neuropsychological findings. *Seizure* 1999;8:246-9.
- 20) Staden U, Issacs E, Boyd SG, Brandl U, Neville BG, Language dysfunction in children with Rolandic epilepsy. *Neuropediatrics* 1998;29:242-8.
- 21) Weglage J, Demsky A, Pietsch M, Kurlemann G. Neuropsychological, intellectual, and behavioral findings in patients with centrottemporal spikes with and without seizures. *Cev Med Child Neurol* 1997;39:646-51.
- 22) Riesgo RD, Jayakar P, Rotta NT. Benign rolandic epilepsy: clinical and electroencephalographic correlates. *Arq Neuropsiquiatr* 2000;58:852-61.
- 23) Corda D, Gelisse P, Genton P, Dravet D, Baldy-Moulinier M. Incidence of drug-induced aggravation in benign epilepsy with centrottemporal spikes. *Epilepsia* 2001;42:754-9.
- 24) Genton P. When antiepileptic drugs aggravate epilepsy. *Brain Dev* 2000;22:75-80.